



性差医療(1) 乳腺外科領域

著者名	神尾 孝子
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	89
号	1
ページ	1-6
発行年	2019-02-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032271

doi: 10.24488/jtwmu.89.1_1(https://doi.org/10.24488/jtwmu.89.1_1)

性差医療

(1) 乳腺外科領域

東京女子医科大学乳腺・内分泌・小児外科
東京女子医科大学女性科（乳腺外科）

カミオ タカコ
神尾 孝子

（受理 2019 年 1 月 28 日）

Gender Medicine

(1) Breast Surgery

Takako Kamio

Department of Breast, Endocrine and Pediatric Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
Department of Women's Health (Breast Surgery), Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Gender-specific medicine involves the treatment of diseases in male and female reproductive systems separately, as well as in organs common to both genders considering their biological and social differences. Biological sex determination and differentiation are driven by the interaction of genetic and endocrinologic factors. Social factors also contribute to sexual differences in diseases. Both male and female bodies have breast tissues; however, hormones affect their differences in development, structure, and physiological changes and diseases. Estrogen stimulates epithelial proliferation and is associated with mammary gland lesions. In breast cancer, elevated expression of synthetase produces estrogen. Therefore, estrogen-dependent proliferation of breast cancer can occur in men and postmenopausal women. In benign mammary gland lesions, the estrogen level is higher than normal owing to reduction in metabolizing enzymes. Breast cancer is the most important disease requiring breast surgery and is the most predominant cancer among women. Breast cancer in men accounts for only 0.6% relative to the incidence rate in women. Among female mammary gland diseases, benign lesions such as fibroadenoma and mastopathy are rarely indicated for surgery. In contrast, when men present at outpatient departments with mammary gland disease, the diagnosis is almost always gynecomastia. We herein describe the characteristics of breast cancer and gynecomastia. Although female breast cancer research is constantly progressing, more studies in male breast cancer are warranted. New results are anticipated in gender-specific medicine.

Key Words: gender medicine, breast surgery, breast cancer, gynecomastia, estrogen

はじめに

性差医療とは、生殖器系のみならず、男女共通の

臓器に起こる疾患を含め、それらの疾患の背景にある生物学および社会的な男女差を念頭において行

✉: 神尾孝子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学乳腺・内分泌・小児外科

E-mail: kamio.takako@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.1_1

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

う医療であり、天野らは、“男女比が圧倒的に一方に傾いている病態、発症率はほぼ同じでも男女間で臨床的に差が認められる疾患、いまだ生理的、生物学的解明が男性または女性で遅れている病態、社会的な男女の地位と健康状態に関連が認められる病態などに関する研究を進め、その結果を疾患の診断、治療、予防に反映することを目的とした医療”と定義づけている¹⁾。

生物学的な性の決定・分化・性差構築は、遺伝的制御と内分泌制御の相互作用によりもたらされるが、これらに社会的要因も加わって、様々な疾患の男女差が生じている。また、臨床検査データ、薬物の体内動態や薬理作用にも男女差が存在している。

乳房は男女共通に存在するが、その発達の状況や構造の違い、乳房に起こる生理的な変化や疾患の違いにはホルモン環境が大きく関わっている。本稿では、乳腺外科領域の性差について、乳腺に対するホルモン環境の関与および、乳がんや女性化乳房症など日常診療で遭遇することの多い疾患の特徴を中心に述べる。

1. 乳腺の発生

乳腺は、女性では、乳汁を通じて新生児に栄養や免疫力を与えるために重要な臓器であり、外胚葉由来の特殊な汗腺組織である。

胎生4週頃に胎児の腹側の表皮が隆起し乳腺隆起が形成され、胎生15週頃にはテストステロンの作用で間質が発達し、この中に上皮の伸長、分岐により乳腺原基（1次乳腺芽）、2次乳腺芽が形成される。胎生32週以降には上皮は管腔を形成し乳管が作られる。生下時、乳腺は男女とも索状に触知されるが、いずれも生後1か月頃には退縮し不活性の状態となる。

2. 乳房の発達と構造の性差

女性の乳腺は、思春期にはエストロゲンの作用で乳管の伸長、増生がおこり、エストロゲンとプロゲステロンの作用によって小葉、腺房の分化が促される。性成熟期の乳房では、乳頭に15～20本の乳管が開口しており、それぞれは末梢に向かって分岐し乳管系を形成し、最も末梢は授乳期に乳汁分泌部となる小葉に達している。小葉内の細乳管は盲端となり腺房を形成し、これらの周囲を膠原繊維および脂肪組織が取り囲んで全体として乳房を形作っている。また、性成熟期の乳房は、性周期に伴い容積や上皮細胞の形態が変化することが知られている²⁾。妊娠期には、小葉内の腺房の数と容積が増加し、授乳期に

は乳汁を含み拡張した腺房が小葉内に充満して認められるようになる。閉経期になると、乳腺は委縮し膠原繊維や脂肪組織に置換される。

これに対して、男性の乳腺は、構造上、女性と同様に乳頭、乳輪、乳管と周囲を取り巻く膠原繊維、脂肪組織を認めるが、乳汁分泌を担う小葉の形成はなく、女性の乳腺にみられるような性周期に伴う変化も認めない。

3. 乳腺外科領域の疾患の性差

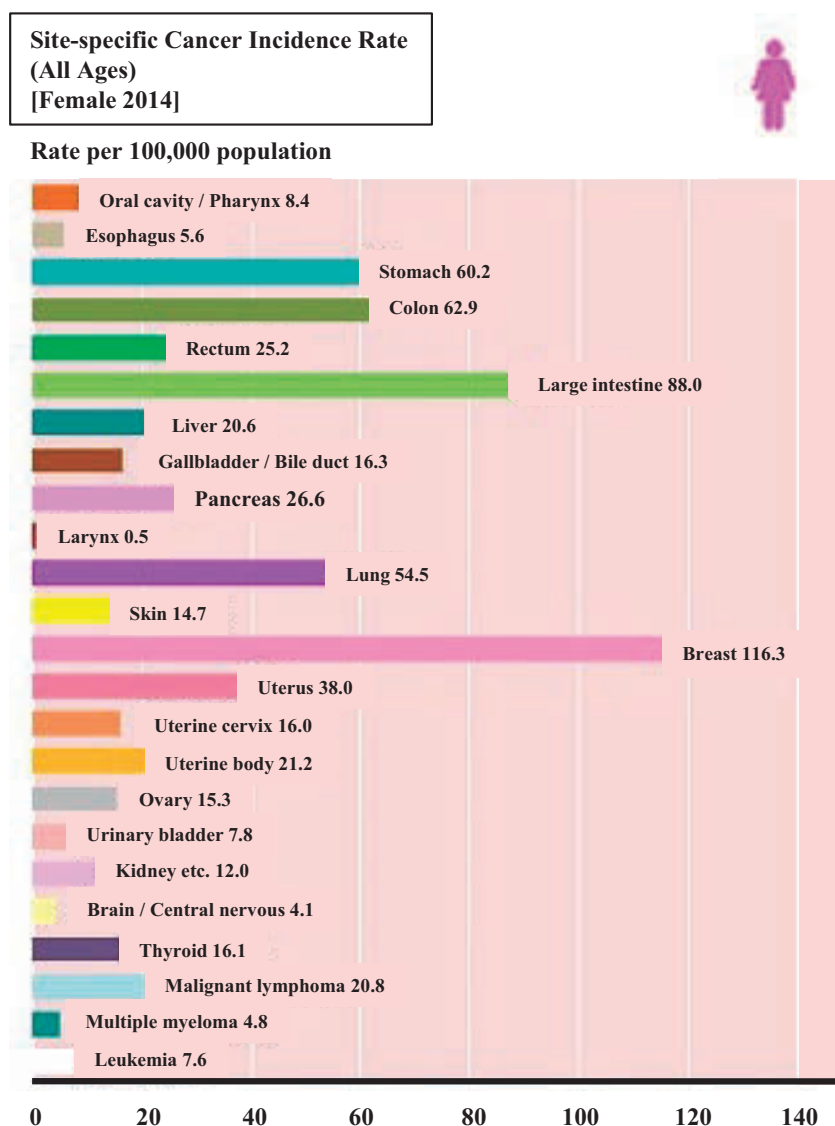
乳腺外科領域で最も重要な疾患は乳がんであり、女性では、がん罹患率の第1位を占めている（Figure 1）³⁾。これに対して、男性乳がん患者数は女性の乳がん患者の0.6%程度にとどまる⁴⁾。女性の乳腺疾患には、この他、線維腺腫、乳腺症等の良性疾患があるが、外科的な適応になることは少ない。一方、男性の乳腺疾患として外来で遭遇する機会が多いものは女性化乳房症であり、乳腺外来を受診する男性のほとんどを占める。

乳腺の増殖性病変では、乳腺の上皮増殖を促進する働きを持つエストロゲンが様々な局面で関与している。末梢組織では血中の不活性型ホルモンがエストロゲン合成酵素の働きで活性型エストロゲンに変換される一方、エストロゲン代謝酵素により不活性化されエストロゲン環境が調整されている。正常乳腺上皮では合成酵素の発現が低く代謝酵素が高発現しており血中からの過剰なエストロゲン刺激を防御している。これに対して、乳がん組織では合成酵素が高発現することでエストロゲンが産生され、閉経後や男性乳がんにおいてもエストロゲン依存性に乳がんが増殖し得る状況がある。乳腺の良性増殖性病変では代謝酵素の低下により正常乳腺組織より高エストロゲン環境になっていることが報告されている⁵⁾。

1) 乳がん

女性の乳がん罹患率は近年一貫して増加傾向を示しており、2014年の国立がん研究センターがん対策情報センターの統計では、罹患率は116.5人/10万人で、罹患者数は年間76,257人と報告されている³⁾。日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告書（2015年次症例）では、罹患者数のピークは65～69歳と45～49歳にあり、年齢の平均値は59.8歳であることが示されている⁴⁾。これに対して、男性乳がんの好発年齢は60歳代後半で女性より5～10歳程度高い年齢層に発症することが知られている。

診断にあたっては、女性の乳がんでは、線維腺腫や乳腺症、乳管内乳頭腫などの良性疾患との鑑別、



Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

Figure 1 Site-specific Cancer Incidence Rate (modified from reference 3).

男性の乳がんでは女性化乳房症との鑑別が必要となるが、がんの画像所見には、性差による特別な違いは認めない。

治療の基本は手術であり、女性では、乳房切除術のほか、乳房温存術や、乳頭あるいは皮膚温存乳腺全摘術などの術式がある。近年は乳房再建の頻度も増加している。一方、男性の乳がんは乳頭・乳輪部から発症するため乳房切除術が行われる。術後の放射線療法では性差による違いはなく、男性乳がんにおいても女性乳がん準じて施行される。薬物治療には内分泌療法、化学療法、分子標的治療などがある。乳がんのうち、6～7割はホルモン感受性であり

術後の補助療法や進行・再発乳がんに対する治療として内分泌療法が有効な治療法となる。男性乳がんは、女性乳がんよりホルモン依存性が高くエストロゲンレセプター・プロゲステロンレセプター (ER・PgR) の陽性率は 80% と報告されており⁶⁾、術後の内分泌療法ではタモキシフェンの投与が第 1 選択となる。アロマターゼ阻害剤の投与はタモキシフェンの投与が困難な場合を除き基本的には勧められない。化学療法や分子標的治療 [抗ヒト表皮成長因子受容体 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2 : HER 2) 療法] についてはエビデンスに乏しいが女性の乳がん準じて行うことが勧められる⁷⁾。

Table 1 Medicines That Cause Gynecomastia.

Antiulcer agent	: Famotidine, Cimetidine, Sulpiride
Antihypertensive agent	: Nifedipine, Manidipine hydrochloride Reserpine, Methyldopa hydrate
Diuretic	: Spironolactone, Eplerenone
Cardiotonic	: Digoxin
Antiallergic agent	: Oxatomide
Anticonvulsant / Antileptotic agent	: Phenytoin, Carbamazepine
Antiemetic agent	: Domperidone, Metoclopramide
Tranquilizer	: Etizolam
Antidepressant agent	: Sulpiride
Agent for prostate therapy	: Chlormadinone acetate, Oxendolone
Antituberculous agent	: Isoniazid
Treating agent for alopecia	: Finasteride

女性では、薬剤の種類や施行時の年齢によりリスクは異なるが化学療法によって卵巢機能不全を来し閉経状態となり妊孕性を消失させる可能性がある。これに対して化学療法中に黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone-releasing hormone：LH-RH）アゴニストを併用して卵巢機能を保護する試みが行われているが⁸⁾、妊孕性維持のエビデンスは乏しく推奨されていない。対策として、妊娠率、生児獲得率に差はあるものの、受精卵凍結保存、融解胚移植、未受精卵凍結保存、卵巢組織の凍結保存などが選択肢となる⁹⁾。乳がんに対して適切な治療がなされていれば、治療後の妊娠は予後に影響しないと報告されている¹⁰⁾。

乳がんの発症リスクとして、アルコール摂取や成人期の高身長、高線量の被爆、乳がんの家族歴、出産経験のないこと、初産年齢が高いこと、肥満（閉経後）、増殖性良性乳腺病変、ホルモン補充療法（エストロゲン＋黄体ホルモン併用療法の長期施行）などは確実な因子と評価されている¹¹⁾。また、喫煙、糖尿病の既往、早い初経年齢、遅い閉経年齢などもほぼ確実なリスク因子とされている。一方、授乳や初産年齢が低いこと、運動（閉経後）はリスク減少因子であることが確実～ほぼ確実である。その他、乳がんのリスク因子として遺伝子変異があげられる。このうち BRCA1/2 遺伝子変異が遺伝性乳がんの大部分を占めており、全乳がんにおける breast cancer susceptibility gene1/2 変異乳がんの頻度は 5～10% である。BRCA1/2 遺伝子変異陽性者における乳がんの生涯発症確率は 50～85% と高い¹²⁾。男性の BRCA1 変異陽性者についてみると乳がん生涯発症率は 1～2%、BRCA2 変異陽性者では 5～10% であり、男性乳がんにおいても BRCA1/2 との関連が示

されており、特に BRCA2 との関連性が高いことが報告されている^{13)～16)}。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン¹⁷⁾では、遺伝性乳がんの可能性を考慮すべき状況として、男性乳がんが項目として挙げられており、外来診療に際して留意する必要がある。

2) 女性化乳房症

男性の一侧または両側の乳房が肥大するもので、乳輪下の乳腺が円盤～腫瘤状に肥大し軽度の疼痛を伴う。組織学的には乳管の拡張と乳管周囲の間質結合組織の浮腫状の増殖とがみられる。一般に小葉構造はみられず、乳管上皮はしばしば過形成性の増殖を示す⁵⁾。各年齢層にみられるが思春期と高齢期にやや多く、原因としては、内分泌平衡異常、特にエストロゲン過剰によると考えられている。

男性では、男性ホルモンであるテストステロンのほとんどは精巣で作られており、思春期ごろから増加し 20 歳前後でピークとなり、30 歳以降は徐々に減少するが、このテストステロンを原料に男性でもエストロゲンが作られており、これらのホルモンのバランスの変化が女性化乳房症の原因となる。新生児期では、母親から胎盤を通して運ばれたエストロゲンの影響で一時的にエストロゲンが増加するため女性化乳房をみとめるが、通常数週間以内で軽快する。思春期には、テストステロンが増加するがこれに伴い、テストステロンを原料とするエストロゲンも増加するため乳腺の発育が促進され女性化乳房を呈すると考えられる。高齢化に伴いテストステロンが減少してくると、エストロゲンが相対的に高くなり女性化乳房症の原因となる。

このような年齢の変化に伴うもののほか、薬剤性のもの（Table 1）、他の疾患に伴うもの（Table 2）

Table 2 Diseases That Cause Gynecomastia.

Cirrhosis
Hypogonadism
Klinefelter's syndrome
Androgen insensitivity syndrome
Congenital testicular deficiency
Testicular injury / Testitis
Tumor
Adrenal tumor, hCG-producing gastric cancer,
hCG-producing lung cancer, hCG-producing kidney cancer,
Pituitary tumor, Testicular tumor
Hyperthyroidism
Chronic renal failure
hCG, human chorionic gonadotropin.

などがある。肥満により脂肪組織が蓄積して乳房が肥大したものは偽性女性化乳房症として、本来、真の女性化乳房症（真性女性化乳房症）とは区別されるが、実際には、肥満では脂肪組織内に存在するアロマトーゼによってテストステロンからエストロゲンへの合成が促進されるため真の女性化乳房症とも関連している。

女性化乳房症の診断においては、乳がんとの鑑別が重要となる。超音波検査では、乳頭直下に扁平で楕円形の低エコー像を示すものが多く、女性の正常乳腺様の像を呈するものもある。マンモグラフィでは明らかな腫瘤の形成はなく、乳腺陰影の増強として捉えられることが多い。

女性化乳房症の原因として薬剤性のものや他の疾患に伴うものが疑われる場合は、必要に応じて薬剤の一時中止や変更、疾患の精査を行うが、疼痛が高度の場合を除き、原則的には治療の必要はなく経過観察を行う。疼痛が強い時には非ステロイド系消炎鎮痛薬を使用する。薬剤が無効の場合や患者の希望がある場合は外科的に乳腺切除を行う。

おわりに

乳腺外科領域における性差について、乳腺の発達や構造、乳腺に起こる生理的な変化の違いや、疾患の特徴にはホルモン環境が大きく関わっていることを述べた。乳がんは女性のがん罹患率の第1位を占め乳腺外科領域で最も重要な疾患であり、日進月歩で各方面からの研究が進められている。男性乳がんにおけるエビデンスの確立も重要と思われる。乳腺外科領域における性差医療の視点からの今後の一層の成果が期待される。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 天野恵子：性差医療—男性の健康寿命はなぜ短い。学士会会報 885：101-112, 2010
- 2) 堀井理絵, 秋山 太, 坂元吾偉：病理医のための組織学の基礎 乳腺。病理と臨 21(11)：1261-1267, 2003
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター：最新がん統計。2014。https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (Accessed December 25, 2018)
- 4) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告—確定版—2015年次症例。http://jbcs.gr.jp/member (Accessed December 25, 2018)
- 5) Sasaki Y, Miki Y, Hirakawa H et al: Immunolocalization of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma. Cancer Sci 101(10): 2286-2292, 2010
- 6) 坂元吾偉：「乳腺腫瘍病理アトラス(改訂第2版)」, 篠原出版, 東京 (1995)
- 7) Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al: Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol 28(12): 2114-2122, 2010
- 8) Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al: Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 372(10): 923-932, 2015
- 9) 北野敦子, 清水千佳子：若年乳癌患者におけるサバイバーシップの問題とその支援。乳癌の臨 29(5)：469-480, 2014
- 10) Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 47(1): 74-83, 2011
- 11) 山内英子：第1章 乳癌の基礎知識 5. 疫学。「乳腺腫瘍学(第2版)」(日本乳癌学会編), pp59-65, 金原出版, 東京 (2016)
- 12) 明石定子：第4章 医療の質 4. 医療相談 (遺伝カウンセリング)。「乳腺腫瘍学(第2版)」(日本乳癌学会編), pp358-360, 金原出版, 東京 (2016)
- 13) Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al: Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 94(18): 1365-1372, 2002
- 14) Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al: Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst 98(23): 1694-1706, 2006
- 15) Tai YC, Domchek S, Parmigiani G et al: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 99(23): 1811-1814, 2007
- 16) Evans DG, Susnerwala I, Dawson J et al: Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. J Med Genet 47(10): 710-711, 2010
- 17) National Comprehensive Cancer Network: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed December 25, 2018)

性差医療

執筆者	所属	内容	掲載号
神尾孝子	乳腺・内分泌外科	(1) 乳腺外科領域	89 (1)
片井みゆき	総合診療科	(2) 代謝内分泌領域	89 (2)
近藤光子	呼吸器内科	(3) 呼吸器領域	89 (3)
佐藤加代子	循環器内科	(4) 循環器領域	89 (3)
内田啓子	学生健康管理室/腎臓内科	(5) 腎臓領域	89 (4)
石黒直子	皮膚科	(6) 皮膚科領域	89 (5)
清水優子	神経内科	(7) 神経内科領域 免疫疾患（妊娠～産褥）	89 (6)